

Irinotecan

E. Cárdenas, I. Gil, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

E. Cárdenas

Servicio de Farmacología Clínica

Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

(ecardenas@unav.es)

Introducción

Durante los años 50, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos organizó un extenso programa de investigación con el fin de estudiar sistemáticamente la actividad antitumoral de una multitud de compuestos vegetales. De esta manera se aisló la camptotecina, alcaloide que se extrae de un árbol oriundo de China conocido como Xi Shu (*Camptotheca acuminata*), que demostró poseer actividad antitumoral *in vitro* y en ciertos modelos experimentales. Por su mala solubilidad y toxicidad se postergó su desarrollo hasta mediados de los 80, cuando gracias a la evolución de la biología molecular se descubrió su mecanismo de acción.

Irinotecan (CPT-11) es un derivado semisintético de la camptotecina. Este compuesto ha demostrado tener actividad antitumoral mediante la unión y posterior inhibición de la ADN-topoisomerasa I¹. Esta enzima cataliza reacciones muy importantes en los procesos de replicación y transcripción del ADN, esenciales para la división celular^{2,3}.

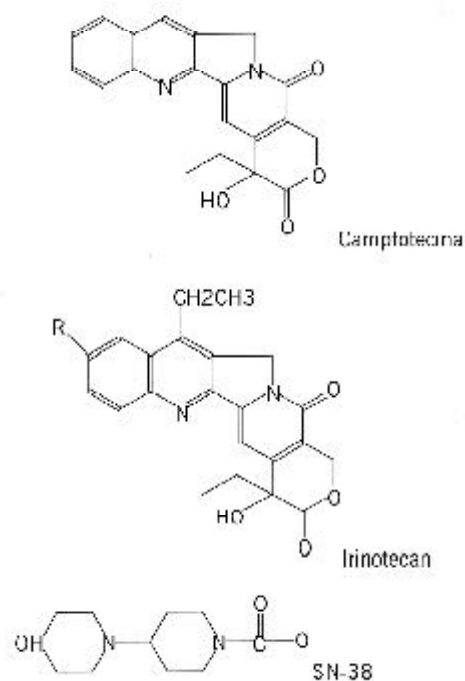
Estructura química

Irinotecan tiene una estructura química pentacíclica, similar a la del compuesto original camptotecina (Figura 1), con un grupo etilo en posición C7 y una cadena de ácido bipiperidínico en C10 que es responsable de la solubilidad del compuesto. Su fórmula química es: clorhidrato (+)-7-etil-10-hidroxi-camptotecina-10[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato trihidratado. Su fórmula molecular es: C₃₃ H₃₈ N₄ O₆, HCl, 3 H₂O.

En solución acuosa se encuentra en equilibrio en dos formas: lactona y carboxilo. Este equilibrio depende del pH y se considera que la forma activa es la de lactona.

Es un polvo cristalino de color amarillo pálido completamente soluble en ácido glacial, parcialmente en metanol y levemente soluble en agua. Irinotecan es el precursor soluble en agua del metabolito lipofílico SN-38.

Figura 1. Estructura química de camptotecina, irinotecan y su metabolito SN-38



Mecanismo de acción

Irinotecan ha demostrado actividad antitumoral tanto *in vitro* como en modelos *in vivo* de carcinoma colorrectal, ovárico, pulmonar (no microcítico), de mama y renal incluyendo formas multiresistentes a quimioterapia⁴.

La actividad de las topoisomerasas está realacionada con la estructura terciaria de la molécula de ADN. Las dos cadenas entrelazadas en una doble hélice, están consolidadas en el núcleo y unidas mediante proteínas a la matriz nuclear. La estructura propia del ADN se describe como una superhélice: la doble hélice está formada por múltiples torsiones.

De esta manera la transcripción o la duplicación de la información contenida en el genoma da lugar a problemas topológicos: la separación de las dos cadenas del ADN produce su relajación, esto implica la necesidad de eliminar las torsiones o barreras topológicas⁵.

La topoisomerasa I relaja las torsiones excesivas del ADN al inducir una ruptura transitoria en una de las cadenas únicas, mientras que las topoisomerasas II producen rupturas en las cadenas dobles.

El ciclo catalítico de la topoisomerasa I se puede dividir en tres fases, que dan origen a la relajación del genoma molecular y por consiguiente permiten la continuación del ciclo celular, es decir, la replicación y la transcripción.

La primera fase es la unión de la enzima a la cadena del ADN, con la inducción simultánea de la ruptura de la cadena única. Esta apertura transitoria de los enlaces fosfodiéster del ADN se denomina "reacción de segmentación", mientras que el complejo ADN-topoisomerasa I se describe como "complejo de segmentación". Durante la segunda fase, la cadena intacta del ADN pasa a través de la hendidura produciendo la relajación de la cadena torsional (fase de relajación). La tercera fase es la de religación, durante la cual se reconstituye la molécula de ADN y la disociación de la topoisomerasa desde su lugar de unión⁵.

Irinotecan y su metabolito SN-38 inhiben la síntesis del ADN mediante una interacción específica con la topoisomerasa I. Al unirse al complejo de segmentación producen su estabilización, de esta manera las dos primeras fases del ciclo enzimático no resultan afectadas, mientras que la tercera o fase de religación se inhibe. La estabilización de los complejos de segmentación induce rupturas de la cadena única del ADN, cuyo número está relacionado con la actividad citotóxica *in vitro*⁶.

Aunque la actividad antitumoral de irinotecan está basada en la inhibición de la topoisomerasa I, la estabilización de los complejos de segmentación solo representa la fase inicial del mecanismo que da lugar a la muerte celular.

Se ha establecido que la ruptura de la cadena única de ADN es un proceso reversible cuando se elimina el inhibidor de la enzima del medio celular. Además se ha demostrado que el efecto citotóxico de irinotecan y su metabolito es específico de la fase S del ciclo celular⁷.

La explicación de esto se basa en el denominado "modelo de la colisión de la horquilla". La progresión de la horquilla de replicación hasta la estabilización del complejo de segmentación puede dar lugar a una ruptura irreversible de la doble cadena, interrumpiendo así el ciclo celular y originando la muerte celular⁸.

Diversos estudios han demostrado que las concentraciones de la topoisomerasa I difieren en los tejidos tumorales y sanos. Se han determinado concentraciones altas en carcinomas de colon, esófago y ovario y en determinados linfomas no Hodgkin^{6,7}. Giovanella y cols. estudiaron muestras quirúrgicas de 38 pacientes con cáncer de colon no tratados previamente y demostraron un incremento de casi 16 veces la cantidad de la enzima, estos datos se utilizaron para el empleo de irinotecan en el tratamiento del cáncer colorrectal⁹.

El metabolito SN-38 posee una potencia 1000 veces mayor en lo que se refiere a la inhibición de la topoisomerasa I y 2000 veces mayor desde el punto de vista citotóxico al compararlo con irinotecan.

4. Farmacocinética

Después de la infusión intravenosa, irinotecan es metabolizado ampliamente (sangre, mucosa intestinal, hígado), originando el metabolito activo SN-38 por acción del sistema carboxilesterasa. Las concentraciones plasmáticas de irinotecan y SN-38 se han determinado utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

No se dispone de información sobre la absorción oral de irinotecan. En la Tabla 1 se muestran los parámetros farmacocinéticos de irinotecan y su metabolito SN-38.

Distribución

Después de la infusión intravenosa, las concentraciones plasmáticas de irinotecan disminuyen de manera multiexpo-

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios de irinotecan y su metabolito SN-38 (\pm DE) en pacientes con tumores sólidos

	C _{max} (ng/ml)	ABCO-24 (ng(h/ml))	t _{1/2} (h)	V (l/m ²)	Cl (l/h/m ²)
Irinotecan (125 mg/m ²)	1660 (\pm 797)	10200 (\pm 3270)	5,8* (\pm 0,7)	110 (\pm 48,5)	13,3 (\pm 6,01)
SN-38 (125 mg/m ²)	26,3 (\pm 11,9)	229 (\pm 108)	10,4* (\pm 3,1)	NP	NP
Irinotecan (340 mg/m ²)	3392 (\pm 874)	20604 (\pm 6027)	11,7** (\pm 1,0)	234 (\pm 69,6)	13,9 (\pm 4,0)
SN-38 (340 mg/m ²)	56,0 (\pm 28,2)	474 (\pm 245)	21,0** (\pm 4,3)	NP	NP

C_{max}: Concentración plasmática máxima; ABCO-24: Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo comprendidas entre 0-24 horas después del final de la infusión de 90 minutos; t_{1/2}: Semivida de eliminación terminal; V: Volumen de distribución de la fase terminal de eliminación; Cl: Aclaramiento total; *: Muestras plasmáticas recogidas durante 24 horas después del final de la infusión de 90 minutos; **: Muestras plasmáticas recogidas durante 48 horas después del final de la infusión de 90 minutos. Debido al mayor periodo de recolección, estos valores reflejan una cifra más aproximada de la semivida de eliminación terminal de irinotecan y SN-38; NP: No procede.

nencial. El pico de concentraciones plasmáticas (C_{max}) se alcanza al final de la infusión intravenosa, mientras que la concentración plasmática máxima del metabolito ocurre alrededor de 0,5-2 horas después¹⁰.

La C_{max} de irinotecan es proporcional a la dosis. Después de la administración de una dosis única de 100 mg/m², la C_{max} y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) del fármaco original y el metabolito variaron de 1,3 a 2,3 frente a 0,026 a 0,073 mg/l y 2,3 a 6,4 frente a 0,24 a 0,37 mg/l•h respectivamente. Se observó un "rebote" o segundo pico de concentraciones de irinotecan y su metabolito, esto sugiere que el medicamento sufre circulación enterohepática¹⁰.

La media de los valores de C_{max} y ABC de irinotecan, observados en cinco pacientes después de la administración de una dosis de 100 mg/m² durante tres días, fueron 2,84 mg/l y 28,1 mg/l•h respectivamente^{10,11}.

Se ha detectado una notable variabilidad interpaciente respecto al ABC de irinotecan. Existe una correlación estadísticamente significativa entre el ABC de irinotecan y el ABC correspondiente del metabolito SN-38, aunque el incremento correspondiente a este último fue menor que el del medicamento original^{10,11}.

La unión a proteínas es de alrededor de 30-68% para irinotecan y 95% para SN-38, principalmente a la albúmina. La media del volumen de distribución, después de la administración intravenosa de una dosis de 100-350 mg/m² de irinotecan, fue de 104-211 l/m² no dependiendo de la dosis^{10,11}.

Irinotecan se ha detectado en saliva, sudor, líquido pleural y bilis. Las concentraciones en sudor y líquido pleural fueron mucho menores que las plasmáticas. La concentración de irinotecan y del metabolito SN-38 detectadas en bilis fueron de 10-113 y 2-40 veces respectivamente mayores que las halladas en plasma^{10,11}.

Metabolismo y eliminación

Tanto irinotecan como su metabolito SN-38 sufren hidrólisis del anillo lactona dependiente de pH. Se forma así un anillo abierto inactivo, existiendo un equilibrio dinámico entre ambos.

El aclaramiento plasmático de irinotecan presenta farmacocinética lineal entre las dosis de 100-350 mg/m², con valores entre 11 y 26 l/m²/h. La media del tiempo de residencia (MRT) para irinotecan y SN-38, que corresponde al tiempo requerido para la eliminación del 63% de la dosis, varió entre 9 y 12 horas siendo independiente de la dosis^{12,13}.

La curva de concentraciones plasmáticas-tiempo disminuyó de manera trifásica después de administrar la infusión intravenosa. La duración de la primera fase de eliminación fue de 1,2-12 minutos y la segunda de 1,2-2,5 horas. La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) terminal del medicamento original varió entre 5,5-12,5 horas y fue independiente de la dosis. La $t_{1/2}$ de SN-38 fue mayor (7,7-17 horas)^{12,13}.

El metabolito SN-38 es conjugado con ácido glucoronido y se elimina por la bilis, este conjugado muestra una actividad citotóxica 50-100 veces menor que el metabolito original. El porcentaje medio de irinotecan eliminado por orina durante un periodo de 24 horas varió entre 10-26%, mientras que el porcentaje correspondiente a SN-38 fue de 0,18-0,26%^{12,13}.

Interacciones

La administración conjunta de irinotecan y 5-fluorouracilo

Tabla 2. Efectos adversos más frecuentes asociados al uso de irinotecan

Efecto adverso	%
Diarrea tardía	88
Náuseas	86
Astenia	76
Vómitos	67
Leucopenia (transitoria)	63
Anemia (transitoria)	60
Alopecia	60
Dolor abdominal	57
Diarrea temprana	51
Fiebre	51

(FU), reduce el metabolismo del primero. La media de los valores de C_{max} y ABC para SN-38 fueron significativamente menores en 12 pacientes tratados con una dosis única de irinotecan (100-150 mg/m²) seguida de una dosis de 5-fluorouracilo (400 mg/m² por día en infusión continua por 7 días), al compararlo con dosis únicas de irinotecan (100 mg/m²). No obstante, el pequeño número de pacientes incluidos en este estudio limita la contundencia de sus conclusiones¹⁴.

Un estudio de fase I describió una pequeña, pero estadísticamente significativa reducción (< 15%), de C_{max} y ABC de SN-38 cuando se administra de forma conjunta fluorouracilo o leucovorina con irinotecan. También fue pequeño el número de pacientes estudiados¹⁵.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha observado una discreta prolongación de la semivida terminal de eliminación en pacientes mayores de 65 años utilizando el esquema semanal de administración. No obstante, no se recomienda cambio de dosis en este grupo poblacional¹³.

No existen datos disponibles sobre la farmacocinética de irinotecan en niños.

El sexo no parece afectar la farmacocinética de irinotecan. Se desconoce el efecto que tiene la raza sobre la misma.

No se dispone de información suficiente sobre el efecto que puede tener la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de irinotecan. Se recomienda precaución al utilizarlo en este grupo de pacientes.

Eficacia clínica

Estudios de fase I

Los estudios de fase I se desarrollaron en pacientes con distintos tipos de enfermedad tumoral avanzada, para determinar la dosis máxima tolerable y con el fin de encontrar el régimen de tratamiento más adecuado.

Los esquemas terapéuticos investigados en Europa incluyeron: 1 dosis cada 3 semanas, 1 dosis semanal durante 3 semanas consecutivas seguidas de un intervalo libre de medicación de 2 semanas, 1 dosis durante 3 días consecutivos cada 3 semanas¹¹⁻¹³. Diarrea y neutropenia fueron los eventos adversos que indujeron a los investigadores a limitar la dosis de irinotecan

en todos los estudios.

En Europa la administración de una gran dosis de irinotecan una vez por semana cada 3 semanas, se consideró la pauta más adecuada para el tratamiento ambulatorio. Sin embargo, los hallazgos europeos difieren de los estudios realizados en Estados Unidos y Japón. Los estudios de fase I en los Estados Unidos^{16,17} mostraron que irinotecan 240 mg/m² una vez cada 3 semanas o 150 mg/m² cada semana durante 4 semanas seguidas de un periodo libre de medicación de 2 semanas, era la dosis máxima tolerada en pacientes con carcinomas avanzados. En los estudios japoneses cuando irinotecan se administraba durante 5 días en infusión continua, la dosis máxima tolerada era 30 mg/m²/día; en los pacientes que recibían irinotecan una vez cada 3-4 semanas la dosis era 200 mg/m²^{18,19}.

Estudios de fase II

La eficacia clínica de irinotecan, en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado, se estudió mediante varios ensayos de fase II. Se reclutaron pacientes tanto con tratamiento previo como no tratados, teniendo que cumplir una serie de criterios muy estrictos para ser incluidos.

Cuatro estudios europeos de fase II evaluaron la eficacia de irinotecan en pacientes con cáncer colorrectal. El primero incluía pacientes sin tener en cuenta si habían recibido tratamiento previo²⁰, pero los otros 3 ensayos incluyeron pacientes con cáncer colorrectal avanzado metastásico resistente a quimioterapia²¹. En todos los ensayos se administró irinotecan 350 mg/m² una vez cada 3 semanas, los pacientes tenían que haber recibido 3 ciclos de quimioterapia para ser incluidos en el análisis de eficacia.

En el primer ensayo, 165 de 213 pacientes habían recibido quimioterapia con 5 fluorouracilo. Se administró una media de 6 ciclos de irinotecan (dosis promedio de 112 mg/m²/semana). Se obtuvo respuesta objetiva en el 20,5% de los pacientes (similar en pacientes naïve vs pre tratados), respuesta completa en el 2,5% y respuesta parcial en el 18%; la respuesta en los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento con quimioterapia previo fue del 17,5%. La duración de la respuesta tuvo una media de 9,1 meses, la estabilización de la enfermedad fue objetiva en el 42% de los pacientes.

La respuesta objetiva en los otros 3 ensayos varió entre 6,5-14,0%; 51% de los pacientes mostraron estabilización de la enfermedad, con una duración de 4,1-7,6 meses.

Tres estudios de fase II realizados en Estados Unidos evaluaron la eficacia de irinotecan en 304 pacientes previamente tratados con cáncer colorrectal²²⁻²⁴. El medicamento se administró una vez por semana (100-150 mg/m²) durante 4 semanas, seguido de un periodo de 2 semanas libre de tratamiento. Los pacientes recibieron una media de 3 ciclos de irinotecan de 6 semanas de duración. Se obtuvo respuesta objetiva en el 14,9% de los pacientes: completa en el 0,7% y parcial en el 12,2%. La duración de la respuesta (no progresión de la enfermedad) tuvo una media de 3,8 meses, la supervivencia fue del 13,8% de los pacientes con una duración de 8,5 meses. A estos estudios, se agregó posteriormente un ensayo fase II multicéntrico con mayor cantidad de pacientes incluidos, cuyos resultados fueron similares a los anteriores²⁵.

Por último, un estudio japonés²⁶ con 63 pacientes mostró que el 27% de los pacientes presentó respuesta parcial al tratamiento con irinotecan en dosis de 100 mg/m²/semana o 150

mg/m² una vez cada 2 semanas. La estabilización de la enfermedad ocurrió en el 30% de los casos. La mayor parte de los pacientes incluidos habían recibido quimioterapia previa con 5 fluorouracilo, la respuesta en este grupo fue del 25%. La duración media de la respuesta al tratamiento fue de 10,6 meses siendo menor en los que tenían metástasis hepáticas.

Cabe destacar que desde la realización de los ensayos iniciales de fase I-II, que establecieron la base de utilización de irinotecan, se ha avanzado mucho al respecto.

Se ha realizado una nueva serie muy amplia de ensayos fase I-III con irinotecan²⁷. Se ha evaluado en indicaciones distintas a la universalmente aceptada de cáncer colorrectal avanzado, recurrente o metastásico como cáncer pulmonar²⁸; se ha combinando con otros medicamentos distintos a 5 fluorouracilo como capecitabina²⁹; se ha comparado el tratamiento secuencial y el combinado³⁰ o se ha utilizado en grupos poblacionales en los que anteriormente no se había tenido experiencia³¹. Aún es pronto para poder sacar conclusiones al respecto. Se requiere mayores datos y tiempo para evaluar de forma adecuada la información disponible en su totalidad.

Parece que en el futuro, el uso de irinotecan se optimizará en base a la identificación de los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de una combinación agresiva de medicamentos como esquema de elección, o del tratamiento secuencial con 5 fluorouracilo y después irinotecan si la enfermedad progresa. Asimismo, hay que tener en consideración una serie de factores importantes como las características de la enfermedad, tratamientos previos administrados, preferencias del paciente, situación social, etc, entre otras, al escoger el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Efectos adversos

El efecto adverso más común y severo que se presenta con el uso de irinotecan es la diarrea^{27,32} que es dosis dependiente. Se describen dos tipos diferentes de diarrea asociada a su utilización: una de desarrollo temprano y otra tardía.

La diarrea que se presenta de forma temprana, está relacionada con los efectos colinérgicos que se desarrollan durante la infusión de irinotecan o poco tiempo después de la misma. Durante la infusión se presenta diaforesis, flushing, dolor abdominal tipo cólico y diarrea de aparición brusca. Pueden asociarse a los anteriores otros síntomas como salivación, congestión nasal, o rinorrea. Se puede utilizar atropina 0,25-1 mg IV o SC para tratar de controlar la diarrea y el dolor abdominal, aunque esta pauta es discutible. La incidencia de los efectos colinérgicos se reduce administrando el medicamento en una infusión de 90 minutos de duración³².

La diarrea de aparición tardía, después de las 24 horas de la administración de irinotecan, puede originar deshidratación y alteraciones electrolíticas que pueden poner en peligro la vida del paciente. El mecanismo por el cual se desarrolla este efecto colateral no se conoce bien, pero parece estar relacionado con un proceso secretorio que puede depender de la acción citotóxica de irinotecan sobre la mucosa gastrointestinal. Su aparición es alrededor del día 11 después de la primera administración, y debe tratarse rápidamente con loperamida 2 mg cada 2 horas además de reposición hidroelectrolítica con el fin de evitar la deshidratación del paciente. No se recomienda

prolongar el tratamiento más allá de 48 horas debido al riesgo de íleo paralítico. El uso profiláctico de este tratamiento tampoco está recomendado³².

Irinotecan origina neutropenia dependiente de la dosis. Generalmente este es un problema breve, que se desarrolla entre los días 15-21 y se soluciona entre los días 28-35, aunque se ha descrito casos de muerte por sepsis debido a neutropenia severa. La frecuencia de este efecto adverso es mayor en pacientes que han sido sometidos a irradiación pélvica o abdominal, tienen bilirrubina elevada o han recibido el medicamento en una infusión con duración menor de 90 minutos. Si se presenta, debe iniciarse inmediatamente tratamiento antibiótico de amplio espectro y suspender irinotecan hasta la normalización del recuento de neutrófilos. No se recomienda el uso profiláctico del factor estimulante de colonias de neutrófilos, aunque puede considerarse útil en ciertos pacientes³².

Se ha descrito elevación de las enzimas hepáticas en alrededor del 10% de los pacientes. Este efecto adverso es más frecuente en los que presentan metástasis hepáticas³².

Durante el tratamiento con irinotecan los pacientes presentan alopecia y erupciones exantemáticas. Muchas veces estos efectos no se solucionan con la suspensión del tratamiento³².

Pueden presentarse ocasionalmente: tromboembolismo, cefalea, insomnio, mareos y fiebre durante el tratamiento con irinotecan³².

Se han descrito casos infrecuentes de neumonitis después del tratamiento con irinotecan. Los pacientes presentaron disnea, tos no productiva e infiltrados pulmonares difusos en ambos campos pulmonares. Se desconoce la causa de este efecto adverso, no se sabe con certeza si es producido por irinotecan o por las manifestaciones propias de la enfermedad, bien sea por tumor primario o metastásico³².

Por último, 30 minutos antes de la infusión intravenosa de irinotecan se debe administrar al paciente una adecuada terapia antiemética. De esta manera, puede utilizarse como premedicación dexametasona 10 mg junto con otro agente como ondansetron o plocloperazina³².

En la Tabla 2 se muestran los efectos adversos más comunes asociados al uso de irinotecan.

Interacciones

El uso concomitante de irinotecan y dexametasona puede originar linfocitopenia e hiperglicemia, esta última de manera especial si previamente existía cierta intolerancia a la glucosa. Algunos autores lo relacionan con la profilaxis antiemética previa a la administración de irinotecan. Se debe hacer hemograma y controles de glucosa seriados^{27,32}.

No se debe utilizar laxantes durante el tratamiento con irinotecan. Estos pueden incrementar la diarrea que origina el fármaco como efecto colateral y provocar deshidratación^{20,32}.

Se ha descrito acatisia, por adición de efectos colinérgicos, cuando se utiliza procloperazina dentro de las 24 horas siguientes a la administración de irinotecan^{21,32}.

Los diuréticos potencian el riesgo de deshidratación durante los periodos activos de diarrea y vómitos. En lo posible debe suspenderse su administración^{21,32}.

Indicaciones

Irinotecan está indicado en cáncer colorrectal recurrente y cáncer colorrectal metastásico (en combinación con 5-fluorouracilo o leucovorina y ácido folínico) en pacientes sin quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada o pacientes en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.

Precauciones y contraindicaciones

Irinotecan está contraindicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, debido a que en ciertos casos se puede presentar colitis complicada con ulceraciones, sangrado, íleo e infección por su utilización^{21,27,32}.

También está contraindicado en pacientes con fallo severo de la médula ósea o bilirrubina mayor de 1,5 veces el rango normal, así como aquellos que muestren reacción adversa al medicamento o sus excipientes (D-sorbitol, ácido láctico, hidróxido de aluminio)^{21,27,32}.

No se recomienda el tratamiento de irinotecan de forma conjunta con radioterapia. Los pacientes con irradiación previa pélvica y/o abdominal presentan riesgo importante de mielosupresión después del tratamiento con irinotecan^{21,27,32}.

La seguridad a largo plazo de irinotecan, respecto al potencial de carcinogenesis, no ha sido suficientemente estudiada. Las mujeres que se encuentren en riesgo de quedar embarazadas, deben ser advertidas (Categoría D de la FDA). La lactancia debe suspenderse mientras se administre irinotecan, ya que en animales de experimentación se ha detectado en la leche^{21,27,32}.

No se dispone de información suficiente respecto al uso de irinotecan en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda especial precaución en el caso de insuficiencia severa.

Si el paciente presenta cuadro de insuficiencia renal, no se recomienda mayores precauciones, ya que no requiere modificación de la dosis^{21,27,32}.

Se desconoce la seguridad y eficacia de irinotecan en niños.

Se debe realizar controles periódicos de sangre (hemograma, hemoglobina y recuento plaquetario), función renal y función hepática.

Debido a que irinotecan se administra por vía intravenosa, debe de tenerse cuidado con la extravasación del medicamento. Cuando esta ocurre se recomienda irrigación con abundante agua estéril y hielo local.

Posología y nombre comercial

Irinotecan se presenta en viales de (40mg/2ml y 100mg/2ml) con el nombre comercial de Campto® (Laboratorios Prasma) a un precio de 108,10 y 218,92 euros respectivamente.

Debe ser administrado bajo estrecha supervisión médica. El vial debe diluirse en 500 cc de dextrosa al 5% y realizar una infusión durante 30-90 minutos, según sea la indicación. No se recomienda mezclar con solución fisiológica, ya que puede originar la precipitación del medicamento al descender la temperatura de la mezcla. De igual manera se debe proteger de la

luz, almacenarlo a temperatura ambiente (15-30°C) en su caja hasta el momento de su utilización y no congelarlo³².

Posología recomendada en Europa

La dosis inicial recomendada de irinotecan es de 350 mg/m² administrado en infusión intravenosa no menor de 30 minutos una vez cada tres semanas. La dosis debe reducirse a 300 mg/m² en los pacientes que manifiesten neutropenia severa asintomática o neutropenia febril y puede reducirse a 250 mg/m² si la neutropenia persiste. La administración de irinotecan se debe postergar en pacientes con síntomas gastrointestinales importantes (diarrea, náuseas, vómitos) hasta la resolución de los mismos^{21,27,32}.

En los pacientes que presenten como efecto adverso a irinotecan diarrea tardía, se debe iniciar inmediatamente tratamiento con loperamida 2 mg cada 2 horas, no más de 48 horas debido al riesgo de íleo paralítico³².

Posología recomendada en Estados Unidos

La dosis inicial recomendada de irinotecan es de 125 mg/m² administrado en infusión intravenosa de 90 minutos. El esquema posológico es de una dosis semanal durante cuatro semanas, seguido por un intervalo de 2 semanas sin tratamiento.

Este esquema de seis semanas se puede repetir. La nueva dosis debe ser reajustada (mínimo 50 mg/m², máximo 150 mg/m²) y las variaciones de la dosis deben realizarse de 25-50 mg/m² cada vez según la tolerancia del paciente^{21,27,32}.

El tratamiento puede prolongarse indefinidamente, mientras el paciente no presente efectos adversos, aunque este aspecto está aún sometido a controversia.

Bibliografía

- Jaxel C, Kohn KW, Wani MC, *et al.* Structure-activity study of the action of camptothecin derivatives on mammalian topoisomerase I: evidence for a specific receptor site and a relation to antitumor activity. *Cancer Res* 1989;49:1465-9.
- Sinha BK. Topoisomerase inhibitors: a review of their therapeutic potential in cancer. *Drugs* 1995;49:11-9.
- Gupta M, Fujimori A, Pommier Y. Eucaryotic DNA topoisomerases I. *Biochim Biophys Acta Gene Struct Expr* 1995; 126:1-14.
- Shimada Y, Rothenburg M, Hilsenbeck SG, *et al.* Activity of CPT 11 (irinotecan hydrochloride), a topoisomerase I inhibitor, against human tumor colony-forming units. *Anticancer Drugs* 1994 1994;86:836-42.
- Pommier Y. Eukaryotic DNA topoisomerases I: Genome gatekeeper and its intruders, camptothecins. *Semin Oncol* 1996;23(1):1-14.
- Laco GS, Collins JR, Luke BT, *et al.* Human topoisomerase inhibition: docking camptothecin and derivatives into a structure-based active site model. *Biochemistry* 2002;41(5):1428-35.
- Slichenmeyer W. J. *et al.* The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. *J Natl Cancer Inst* 1993;85 (4): 271-91.
- Hsiang YH, *et al.* Arrest of replication forks by drugs-stabilized topoisomerase I-DNA clivable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin. *Can Res* 1989;49:5077-82.
- Giovanella BC, *et al.* DNA topoisomerase I-targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts. *Science* 1989;246:1046-8.
- Wiseman LR, Markham A. Irinotecan: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs* 1996;52(4):606-23.
- Chabot GG, Robert J, Lockie F, *et al.* Irinotecan pharmacokinetics. *Bull Cancer* 1998;Spec N°:11-20.
- Abigeres D, Chabot GG, Armand J-P, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin analog irinotecan administered every three weeks in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:210-21.
- Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(4):245-59.
- Sasaki Y, Ohtsu A, Shimada Y, *et al.* Simultaneous administration of CPT-11 and fluorouracil: alteration of the pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38 in patients with advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1096-8.
- Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, *et al.* A phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan HCL (Irinotecan, CPT-11), 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2959-67.
- Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris III HA, *et al.* Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 1993;11: 2194-204.
- Rowinski EK, Grochow LB, Ettinger DS, *et al.* Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (CPT-11) administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. *Cancer Res* 1994;54:427-36.
- Ohe Y, Sasaki Y, Shinkai T, *et al.* Phase I and pharmacokinetics of weekly CPT-11 with 5-day continuous infusion. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:972-4.
- Taguchi T, Wakui A, Hasegawa K, *et al.* Phase I study and pharmacokinetics of CPT-11 [in Japanese]. *Gan to Kagaku Ryoho* 1990;17:115-20.
- Rougier P, Culine S, Bugat R, *et al.* A phase II study of CPT-11 (irinotecan) in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with 5-FU-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997:251-60.
- Herait P, Tavakoli F. Integrated summary efficacy (irinotecan hydrochloride trihydrate, RP 64174 A). Rhône-Poulenc Rorer: Data on file 1996.
- Dietz AJ, Von Hoff DD, Ragual RH, *et al.* A multicenter phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in patients with (5-FU)-refractory colorectal cancer (protocol M/6475/0006). *Upjohn Technical Report* 1995:7216-95-010.
- Pitot HC, Wender D, O'Connell MJ, *et al.* Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2910-9.
- Dietz AJ, Von Hoff DD, Elting GL, *et al.* A phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in metastatic colorectal carcinoma (5-FU)-refractory to previous 5-FU-based chemotherapy (protocol M/6475/0001). *Upjohn Technical Report* 1995: 7216-95-007.
- Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, *et al.* A multicenter phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously

- treated patients colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:786-95.
26. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, *et al.* Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:909-13.
27. Cunningham D, Maroun J, Vanhoefer U, *et al.* Optimizing the use of irinotecan in colorectal cancer. *The Oncologist* 2001; 6 (Suppl 4):17-23.
28. Sandler A. Irinotecan therapy for small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(4):419-25.
29. Vanhoefer UJ, Tewes M, Achterrath W, *et al.* Phase I study of capecitabine in combination with weekly schedule of irinotecan as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):49a.
30. Hecker H, Köhne CH. Survival as a function of response to first and second line treatment. A mathematical model for patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):43a.
31. Blaney S, Berg SL, Patt C, *et al.* A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 2001;7:32-37.
32. Pharmacia and Upjohn. Camptosar (irinotecan hydrochloride injection) prescribing information. Kalamazoo, Michigan, USA, 2002.